

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-238597

⑬ Int. Cl. 4 C 07 H 21/02 // A 61 K 31/70	識別記号 ADU	庁内整理番号 7417-4C	⑭ 公開 平成1年(1989)9月22日
審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)			

⑮ 発明の名称 核酸誘導体

⑯ 特願 昭63-146233

⑰ 出願 昭63(1988)6月14日

優先権主張 ⑯ 昭62(1987)7月3日 ⑮ 日本 (JP) ⑯ 特願 昭62-167433

⑯ 発明者 矢野 純一 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑯ 発明者 大木 忠明 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑯ 出願人 日本新薬株式会社 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

⑯ 代理人 弁理士 片岡 宏

四月 細田 譲

1. 発明の名称

核酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) RNAを母体とする二重鎖核酸誘導体において、全体の分子サイズ分布が、沈降定数値にして4S～13Sの範囲内に集合することを特徴とする核酸誘導体。

(2) RNAを母体とする二重鎖核酸誘導体において、全体の分子サイズ分布における最大分布の分子が、塩基数にして50～10,000の範囲内に集合することを特徴とする核酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬品として有用な生理活性を有し、かつ毒性の低い核酸誘導体に関する。

(従来の技術)

核酸はプリン環又はピリミジン環にリボース等の糖が結合しこれらがリン酸を介在して鎖状に連なって構成されている。

核酸のうちRNA(リボヌクレオチドポリマー)は糖としてリボースを有し、糖部がリン酸のジエステル結合で結ばれた鎖状の高分子化合物である。二重鎖は、核酸を構成する塩基(例えば、イノシン、アデノシン、シチジン、ウリジン等)のプリン環又はピリミジン環部分がいわゆる相補的に水素結合によって結びつき、立体構造としてらせん状に構成されている。二重鎖を有する核酸は有用な生理活性を期待できることからこれまで多くの研究がなされてきた(Biochemical and Biophysical Research Communications 58, (1974) 等)。

本明細書においては、これらのうち、合成二重鎖RNAとしてのポリイノシン酸・ポリシチジル酸誘導体を「ポリI・ポリC」誘導体といい、これらの構成単位であるポリイノシン酸を「ポリI」、ポリシチジル酸を「ポリC」という。

近年、種々の天然又は合成された二重鎖RNAがインターフェロン産生能をもつことが知ら

れてきた (フィールドら。 Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 58 1004 (1967)。 フィールドら。 Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 58 2102 (1967)。 フィールドら。 Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 61 340 (1968)。 タイテルら。 Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 58 1719 (1967)。 フィールドら。 J. Gen. Physiol. 56 905 (1970)。 デクラークら。 Methods in Enzymology 78, 291 (1981))。

これらを整理して表に示せば、以下のようになる。

インターフェロン・インデューサーとしての合成核酸誘導体の一覧表

(I) ホモポリマー・ホモポリマー複合体 (ポリ I・ポリ C を母体とする二重鎖核酸ポリマー)

(1) 塩基修飾

ポリイノシン酸・ポリ (5-プロモシチジル酸)、
ポリイノシン酸・ポリ (2-チオシチジル酸)、
ポリ (7-デアザイノシン酸)・ポリシチジル酸、
ポリ (7-デアザイノシン酸)・ポリ (5-プロモ

シチジル酸)。

(2) 糖修飾

ポリ (2' - アジドイノシン酸)・ポリシチジル酸。

(3) リン酸修飾

ポリイノシン酸・ポリ (シチジル-5' - チオリン酸)。

(II) 交互変換コポリマー

ポリ (アデニル酸-ウリジル酸)。

(III) ホモポリマー・コポリマー複合体

ポリイノシン酸・ポリ (シチジル酸、ウリジン酸)。

ポリイノシン酸・ポリ (シチジル酸、4-チオウリジン酸)。

(IV) 合成核酸とポリカチオンとの複合体

ポリイノシン酸・ポリシチジル酸・ポリーレーリジン (「ポリ I C L C」という)。

(V) その他

ポリイノシン酸・ポリ (1-ビニルシトシン)。

上記したように、近年数多くの二重鎖 R N A、

特にポリ I・ポリ C を母体とする誘導体の報告が行われている。そして、これらを含む一連の核酸誘導体とその構造活性相関については総説がある。〔デクラークら。 Texas Reports on Biology and Medicine 41 77 (1982)〕。

特にその中で、核酸ポリマーがインターフェロン産生能を有するには 4 S 以上の高分子であることが必要であることが述べられている。

ポリ I・ポリ C の他の生理作用としては、動物移植癌の増殖阻止効果が知られている (レビラ。 Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 62 357 (1969))。

これには生体免疫賦活作用の寄与が含まれるものであると考えられている (カーターら。 J. Immunol. 104 1035 (1970))。

このように、過去ポリ I・ポリ C はその抗ウイルス作用や抗癌作用の臨床への応用が期待されてきたが、予想外に強い毒性を有することが判って、ヒトへの投与に問題があった。現在、それでもポリ I・ポリ C 誘導体による治療の試

みがなされている。

レビィ (Levy) は、強いインターフェロン産生活性を有するポリ I C L C を開発している (レビィら。 Texas Reports on Biology and Medicine 41 653 (1982))。

(発明が解決しようとする課題)

上記したポリ I・ポリ C やその誘導体は、なるほど有用なる効果を充分に期待することができるものの、多くの場合その毒性を否定することができず (デクラークら。 Infect. Immunol. 6 344 (1972))、生体投与の目的のためには何らかの工夫を要するものであった。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記の従来技術を基礎として永年の研究を続ける過程において、二重鎖核酸誘導体の鎖の長さを一定の範囲に制御することによって、必要な生理活性を有するとともにその毒性が著しく低減することを見いだし、本発明を完成するに至った。

従って本発明の要旨は、二重鎖核酸ポリマー

の鎖の長さを一定の範囲に限定したことにある。

本発明者らは初め、市販又は通常の反応により合成されたポリ I・ポリ C が毒性を有することに興味を抱き、その原因を究明する研究を重ねて一定の成果を得て、高次構造を有する核酸誘導体について特許出願した（特願昭61-001076号。及びこれに基づく国内優先権主張出願）。その後、更に研究を続行するうち、以下の事実に遭遇したものである。

即ち、本発明者らは、担癌マウスにおける癌細胞阻止作用とマウス骨髄幹細胞に対する障害性をインデックスとして同時に調べたところ、核酸ポリマーが沈降定数値にして13S以上の分子サイズ分布を有する場合にはその活性もあるが毒性も有り、4S～13Sの範囲にある場合には、その活性がありかつ毒性が著しく減少すること、更に、4S以下の場合には、毒性はないが活性もほとんどなくなること、等の事実が判明した。

ポリ I・ポリ C が 4S 以下になると活性が消

失することは、前述したデクラークらの知見とほぼ一致するが、これまでいすれにおいても、鎖長と毒性との関連について研究がなされた事実は全くない。

このように、核酸ポリマーの分子サイズ（鎖長）を一定の範囲に制御することがポリ I・ポリ C 及びその誘導体の毒性を顕著に減少させるための第一要因であることは、本発明者らが初めて見いだしたものである。

ここにおいて、制御すべき分子サイズ分布は、沈降定数値にして 4S から 13S（塩基数では 50～10000 程度）の範囲内であるのがよい。

この場合の最大分布の鎖長は、100～600 塩基数前後であるのが通常である。

核酸の分子サイズを表現する単位として慣用されているベース・ペア（以下「bp」という）は、核酸の塩基数によってその分子サイズを表わすものである（10bp は 10 個の塩基を持つ二重鎖ポリマーを意味する）。本明細書においては二重鎖ポリマー以外の核酸ポリマーをも扱うこ

とから、bp の代わりに「塩基数」の言葉を使用する（例えば「10 塩基数」とは、10 個の塩基を持つ核酸ポリマーを意味することとする）。

核酸の分子サイズを特定しようとする場合、通常の沈降定数値（S 値）が広く用いられているが、本発明者らは既知の分子サイズを有する二重鎖 DNA（M13 ファージ断片）を対照として、後述するゲル滲過カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は電気泳動法を使い、その対照と比較換算することによって、上記した塩基数を求めることができた。

従来、核酸高分子の分子量を表示するに際して、S 値が広く用いられてきた。現在市販されている核酸高分子も S 値で表示されている。しかしながら、近年の実験技術の進歩によりゲル電気泳動法、ゲル滲過クロマトグラフィー法、イオン交換クロマトグラフィー法等を用いて、より正確に分子量を定める手法が確立され、その鎖長の測定ができるようになつた。そこで S 値表示と鎖長表示との関係が問題とな

るが、S 値表示では各核酸分子が固有の値をとるため、S 値表示と鎖長表示とが、核酸の分子量を表現する方法として正確に対応するか否かという意味からは問題点がないわけではなかつた。

本発明者らは、本明細書において、分子量を表示するにあたって、これまでの核酸化学の慣例に従って S 値表示をも記載してきた。ただし、S 値は、核酸高分子を全体の分子のかたまり（又は分子形態）として測定する方法であるから、今後は分子量分布の境界をより明確に表現する必要があることから、鎖長（本明細書においては「塩基数」）測定に基づく表示をも併せて記載することとした。

本発明の核酸誘導体としては、合成核酸誘導体の一覧表として前記したものをサイズ化（短鎖化）したものを挙げることができる。この場合には、ポリ I・ポリ C と同様の基本構造を有するのであるが、本発明核酸誘導体が特徴的であるのは、その分子サイズ分布を特定したこと

にある。

本発明核酸誘導体としては、例えば、以下のものを挙げることができる。

ポリイノシン酸・ポリ(5'-ブロモシチジル酸)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。ポリイノシン酸・ポリ(2'-チオシチジル酸)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリ(7'-デアザイノシン酸)・ポリシチジル酸であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。ポリ(7'-デアザイノシン酸)・ポリ(5'-ブロモシチジル酸)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリ(2'-アジドイノシン酸)・ポリシチジル酸であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリイノシン酸・ポリ(シチジル-5'-チオリン酸)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリ(アデニル酸-ウリジル酸)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリイノシン酸・ポリ(シチジル酸、ウリジン酸)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリイノシン酸・ポリシチジル酸・ポリ-レリジンであって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

ポリイノシン酸・ポリ(1-ビニルシトシン)であって、S値が4~13、好ましくは最大分布の分子が塩基数にして100~600であるもの。

本発明核酸誘導体の製造にあたっては、上記したポリマーや前記一覧表に掲げたポリマー誘

導体のリン酸側鎖部を開裂させることによって低分子化させることができる。

その方法としては、後述する熱的分解法の他、RNAのアルカリ限定分解法や、RNA分解酵素を用いた部分水解法等を応用することができる。

以上の、リン酸側鎖部開裂に起因する低分子化による分子サイズ分布の制御という本発明核酸誘導体の特徴によって、本発明の効果、即ち、①生理活性を高く維持できること、②安全性を高めること、を発現せしめることが初めて可能となったのである。

本発明核酸誘導体の生理活性は医薬品として極めて有用なものである。後述するように、本発明核酸誘導体は強力な抗癌作用を有する。この作用は、本発明核酸誘導体の持ついくつかの生理活性作用のひとつに過ぎない。

ポリI・ポリCを母体とする本発明核酸誘導体の生理活性としてその他に、TNF産生能、インターフェロン産生能、インターロイキン2

産生能、マクロファージ活性化能、NK細胞への活性化作用、腫瘍細胞増殖阻止作用、ヒト腫瘍細胞担癌ヌードマウスにおける増殖阻止作用、腫瘍細胞の肺転移抑制作用等を挙げることができる。

本発明核酸誘導体はこれまでのポリI・ポリC等のインターフェロン・インデューサー等に比べて極めて安全性が高い。従って、本発明化合物は抗ウィルス剤、抗腫瘍剤等として有用である。

本発明核酸誘導体を医薬として投与する場合、本発明の核酸誘導体はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、液状、固体、又は半固体の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明核酸誘導

体は、経口投与、組織内投与、局所投与又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型、例えば、各種の経口剤、注射剤、吸入剤、点眼剤、軟膏剤、坐剤等、で投与されるのはもちろんである。例えば、組織内投与、局所投与が特に好ましい。

悪性腫瘍治療剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の核酸誘導体の有効成分量として、1回あたり、0.05～1000mgの範囲が用いられ、好ましくは5～100mgの点滴静注が一般的である。場合によっては、これ以下で足りるしまた逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日1～数回投与又は1～数日の間隔で投与することができる。

良性腫瘍又はウイルス疾患治療剤としての用量は、病気の性質と程度、投与経路、患者の状態等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、叙上の悪性腫瘍治療剤としての用量の

1～数十分の一の範囲が一般的である。

本発明核酸誘導体はまた、以下に例示する各種のB R M (Biological Response Modifiers、生理学的応答調節物質) 及び以下に例示する各種の抗癌剤等と併用することができる。この場合には、当該物質及び本発明核酸誘導体相互の相乗的効果、それに伴う副作用の軽減等を充分に期待することができる。

(B R M の例)

インターフェロン (α 、 β 、 γ)。

インターロイキン (IL 1、IL 2)。

CSF (コロニー刺激因子)。

TNF (腫瘍壊死因子)。

レバミゾール、ベストチン、レチノイックアシド、LAK細胞など。

(抗癌剤等の例)

5-FU (5-フルオロウラシル)、Ara-C (シトシンアラビノシド)、Ara-A (アデニンアラビノシド)、CDDP (シスプラチニン)、シクロホスファミド、AZT (アジドチミジン)。

本発明核酸誘導体の生理活性

以下に本発明核酸誘導体の生理活性について説明する。

担癌マウスにおける腫瘍増殖阻止作用

同系移植癌であるMeth-A担癌マウスでの腫瘍増殖阻止作用を以下の方法で求めた。Meth-A細胞 (3×10^5 / 0.2ml) を生理食塩水に溶解し、Balb/cマウス (5週令、雄性) に皮下注射し、2日後から週3回のスケジュールで2週間検体の静脈内投与を行い、最終投与の2日後、腫瘍細胞部を摘出、その重量を測定した。その結果を下表に示す。なお、試験検体Iは、ポリI・ポリCで分子サイズ分布が13S以上のもの、試験検体IIは、ポリI・ポリCで分子サイズ分布が4S以上13S以下 (S値 = 8) のもの、試験検体IIIは、ポリI・ポリ(C₁₂・U) (即ち、ポリCのシチジル酸12個に対して1個のウリジル酸がシチジル酸の代わりに置き換えられているもの) であって分子サイズ分布が13S以上のもの、試験検体IVは、ポリI・ポリ(C₁₂・U)

であって分子サイズ分布が4S以上13S以下 (S値 = 9) のもの、をそれぞれ表わす。

また、コントロールは、生理食塩水のみを投与した場合を表わす。

検体 (μ g / マウス)*	匹数	Mean \pm S.E.	阻害 %
コントロール	10	2.73 \pm 0.21	---
試験検体I (100)	10	0.46 \pm 0.05	83*
試験検体II (100)	10	1.01 \pm 0.17	63*
試験検体III (100)	10	0.69 \pm 0.04	73*
試験検体IV (100)	10	1.80 \pm 0.20	34*

* : P < 0.01で有意差あり。

本発明核酸誘導体の担癌マウスにおける腫瘍増殖阻止効果が明らかである。

腫瘍細胞の肺転移抑制作用

C57BL/6マウス (雄性、5週令) に同系可移植性メラノーマであるB16F10細胞 2×10^5 個を静脈内に移植し、移植後2週間後の肺転移節数 (コロニー数) をカウントした。検体はB16F10

メラノーマ移植24時間前に静脈内投与した。例数は9であった。結果を下表に示す。試験検体I、試験検体II及びコントロールは、上記と同じである。

検体	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	コロニー数	阻害%
コントロール	---	85 ± 5	
試験検体I	5	25 ± 8 *	71
	50	11 ± 3 *	87
	500	1 ± 1 *	99
試験検体II	5	58 ± 8 *	33
	50	24 ± 7 *	72
	500	13 ± 2 *	84

* : $P < 0.01$ で有意差あり。

本発明核酸誘導体の腫瘍細胞肺転移抑制作用が明白である。

本発明核酸誘導体の安全性

本発明核酸誘導体の安全性について説明する。

マウスの骨髄幹細胞に対する細胞毒性効果

本発明核酸誘導体について、そのマウスの骨髄幹細胞に対する細胞毒性効果を求めた。試験検体I、試験検体II、試験検体III、試験検体IVは、前記と同じで、コントロールには生理食塩水を投与した。

検体をBalb/cマウス(8週令、雄性、各群5匹)に、0.5mg/kgの量を静注し、24時間後にそのマウスの骨髄細胞を採取した。細胞を固定後、ギムザ染色した。このスメア標本の細胞を顕微鏡下で観察し、それぞれの網状赤血球の出現数をもとに、次式により変化率を算出した。結果を下表に示す。

$$\text{変化率} = \frac{(\text{コントロール}) - (\text{各試験検体})}{(\text{コントロール})} \times 100$$

	変化率
試験検体I	61
試験検体II	0
試験検体III	59
試験検体IV	0

本発明核酸誘導体の安全性が極めて高いことが明白である。

急性毒性試験

急性毒性試験は、Balb/cマウスについて行った。検体を静脈内に1回投与し、一週間後のマウスの死生によってLD₅₀を算出した。結果を下表に示す。

系統投与法	LD ₅₀	
	試験検体I	試験検体II
Balb/c i.v.	35mg/kg	> 150mg/kg

試験検体Iは試験検体IIに比べ毒性が軽減されており、鎮長と毒性との極めて強い相関が明白である。

(実施例)

以下に本発明の核酸誘導体の製造法に係る実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

実施例

(1) 二重鎖核酸誘導体の製造

市販のポリC(S値は6~12)と、ポリI

(S値が6~12)とを、当モル量、50mM食塩を含むトリスバッファに10~20mg/mlの濃度となるように溶解し、水浴中で室温から68℃まで徐々に温度を上げ、68℃で約10分間保温した後、室温になるまで放置した後、4℃で保存する。

このようにして得られた溶液を凍結乾燥すると、SH基を含む核酸誘導体の白色固体が1.2g得られる。

このものが、前記の試験検体I(S値が13~24)である。

二重鎖核酸誘導体の製造においては、ポリCの代わりにポリ(C₁₂, U)のコポリマーを使用することで、前記と全く同様の方法により、ポリI・ポリ(C₁₂, U)(試験検体III(S値が13~24))を製造することができた。

上記方法はすでに一般的であり、前記一覧表に掲げたすべての核酸誘導体について、ポリI・ポリCと同様に調製することができるものである。

(2) 低分子化

上記(1)で得た試験検体I 1gを水 120mlに溶解し、それに5Mの食塩水30mlとホルムアミド 150mlとを加える。激しく攪拌し、均一溶液とする。この反応液を80℃、8時間加熱した後、水に対して充分に透析し、凍結乾燥すると白色の固体 0.95gが得られた。

このものが試験検体II(S値が8)である。

上記(1)で得た試験検体III 1gを水 120mlに溶解し、それに5Mの食塩水30mlとホルムアミド 150mlとを加える。激しく攪拌し、均一溶液とする。この反応液を60℃、12時間加熱した後、水に対して充分に透析し、凍結乾燥すると白色の固体 0.95gが得られた。

このものが試験検体IV(S値が9)である。

これらのもののゲル滌過法による高速液体クロマトグラフィー溶出パターンを第1図に示す。条件はTSK-gel G-DNA-PWゲル滌過担体カラム樹脂を用い、1mMのEDTAと0.3Mの食塩水を含む0.05Mトリス塩酸バッファ(pH 7.5)で溶出した。溶出速度は0.2ml/分であり、各溶出時間

は、それぞれの溶出パターンの上部に記した(横軸)。検出は、紫外吸収波長 260nmを用い、フルスケール 0.04 00/mlにおける吸光度を縦軸に示した。

横軸の下部に示したマーカーの数値(bp)は、DNA塩基数を表わす。

このマーカーは、M13ファージDNAの制限酵素による水解断片を用いた。

試験検体I(図の(1))と試験検体III(図の(2))の溶出パターンはよく似ており、ともにサンプルをアプライした34分後に表われている。これはカラムのボイド領域であり、その大部分が塩基数6000以上であることが判った。

また、低分子化した試験検体II(図の(4))及び試験検体IV(図の(3))の分子サイズ分布が、それぞれ最大分子数150付近、及び600付近をピークとして一定の範囲に分布するものであることが判った。

なお、分子サイズを「塩基数」をもって表現すると、第1図においては「塩基数」と「bp」

とが単位として一致することとなる。

ポリI・ポリCを例にとって、この低分子化反応の反応時間と反応温度とを変化させることにより得られる種々の分子サイズを有する物質の例を、以下に示す。

反応温度	反応時間	最大分布 (塩基数)	分布 (塩基数)
----	0 時間	----	> 10000
80℃	24 時間	30	10 - 55
80℃	16 時間	100	50 - 800
60℃	8 時間	1000	200 - 6000
60℃	12 時間	600	50 - 5000

上述した低分子化は二重鎖RNAについて述べたものであるが、全く同様の操作条件によって一重鎖RNAについても行うことができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明核酸誘導体のHPLCのゲル滌過溶出パターンを示す。

縦軸は 260nmにおける吸光度を表わす。横軸はリテンションタイム(分)とそれに対応するbpを表わす。

(1)は試験検体Iを、(2)は試験検体IIIを、(3)は試験検体IVを、また(4)は試験検体IIを、それぞれ表わす。

出願人 日本新薬株式会社
代理人 弁理士 片岡 宏

手 続 事 項 正 書 (自 発)

昭和63年6月24日

通

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 63-146233

昭和63年6月14日付提出の特許出願(1)
(願書通知未受領)

2. 発明の名称

核酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 阿萬 英昭

4. 代理人

住所 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏



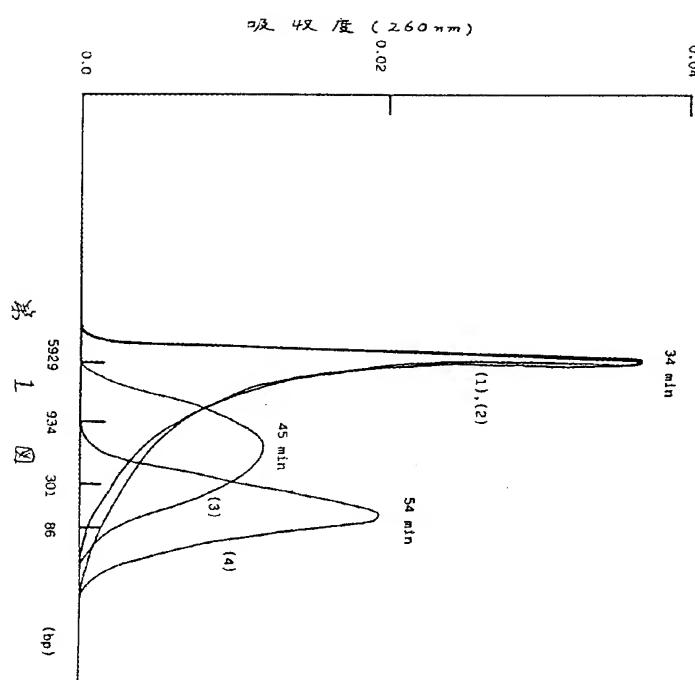
5. 補正命令の日付

(自発) 方式



6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



7. 補正の内容

(1) 明細書第4頁第6行に、

「ポリイノシン酸・ポリ(シチジルー)
とあるのを、「ポリイノシン酸・ポリ(シチジンー)
に訂正する。」

(2) 明細書第4頁第18行に、

「ポリイノシン酸・ポリ(1-ビニルシトシン)。」

とあるのを、

「ポリイノシン酸・ポリ(1-ビニルシチジル酸)。」
に訂正する。

(3) 明細書第12頁第1行に、

「ポリイノシン酸・ポリ(シチジルー)
とあるのを、「ポリイノシン酸・ポリ(シチジンー)
に訂正する。」

(4) 明細書第12頁第16行に、

「ポリイノシン酸・ポリ(1-ビニルシトシン)。」

とあるのを、

「ポリイノシン酸・ポリ(1-ビニルシチジル酸)。」

に訂正する。

(5) 明細書第16頁第14行以下に、

「レチノイックアシド」とあるのを、
「レチノ酸」に訂正する。

(6) 明細書第22頁第7行に、

「SH基を含む核酸誘導体の」とあるのを削除
する。

(7) 明細書第23頁第7行以下に、

「均一溶媒」とあるのを、
「均一溶液」に訂正する。

以上

手 続 條 正 書

特許庁長官 殿

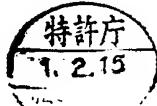
平成1年2月15日

1. 事件の表示

昭和63年特許願第146233号

2. 発明の名称

核酸誘導体



3. 條正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 日本新薬株式会社

取締役社長 阿萬英昭

4. 代理人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏



5. 條正命令の日付

平成1年1月24日 (手続條正指令書発送日)

6. 條正の対象

昭和63年6月24日付提出の手続條正書 (自
発) の條正の内容の欄 (7) 方式審査

7. 條正の内容

(1) 「昭和63年6月24日付提出の手続條正書 (自発)」の「條正の内容の欄 (7)」に、「明細書第23頁第7行以下に、

「均一溶媒」とあるのを、「均一溶液」に訂正する。」

とあるのを、

「明細書第23頁第10行以下に、

「均一溶媒」とあるのを、「均一溶液」に訂正する。」

に訂正する。

以上